

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1960

THÈSE

N°

124

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Henri, Pierre, Jean PONS

Né le 3 Décembre 1932, à BORDEAUX (Gironde)

présentée et soutenue publiquement le

**PREMIER BILAN THERAPEUTIQUE
DE LA DEXAMETHASONE
NOUVEAU DERIVE CORTISONIQUE**

Président : Monsieur L. de GENNES (Professeur)

D. P. TAIB

8, Rue Casimir - Delavigne
PARIS - VI*

1960

-!-

Année 1960

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Henri, Pierre, Jean PONS

né le 3 décembre 1932 à Bordeaux (Gironde)

-:-

Présentée et soutenue publiquement
le

-:-

PREMIER BILAN THERAPEUTIQUE
DE LA DEXAMETHASONE
NOUVEAU DERIVE CORTISONIQUE

-:-

Président : Monsieur M. de GENNES - Professeur



D.P. TAIB
8, rue Casimir-Delavigne
PARIS
1960.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. AUBIN (A), BENARD (H), BROCC (P), BULLIARD (H),
 CADENAT (F), CHABROL (E), CHAMPY (C), CHEVALLIER (P),
 DEBRE (R), DONZELOT (E), GASTINEL (P), GUILLAIN (G),
 HALPHEN (E), HARVIER (P), HAZARD (R), HEUYER (G),
 LANTUEJOUL (P), LAROCHE (G), LAUBRY (C), LEVY-SOLAL (E),
 LHERMITTE (J), LIAN (C), LOEPER (M), MARION (G),
 MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONDOR (H), MONOD (R),
 MOREAU (R), MULON (P), OLIVIER (E), RICHET (C),
 STROHL (A), TANON (L), VELTER (E).

DOYEN : Léon BINET
 Membre de l'Institut
 ASSESSEUR : Jean VERNE

I.- PROFESSEURS

MM.

Anatomie	CORDIER (G)
Anatomie (Ch. à titre personnel)	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Bactériologie	FASQUELLE (R)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Clinique carcinologique	REDON (H)
Clinique cardiologique	MOUQUIN (M)
..... (Beaujon	SICARD (A)
..... (Cochin	QUENU (J)
Cliniques chirur- (Hôtel-Dieu	
gicales (Saint-Antoine	GOSSET (J)
..... (Salpêtrière	MOULONGUET (P)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique	FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopé- dique et réparatrice	MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardio- vasculaire	de GAUDART d'ALLAINES
Clinique de chirurgie pleuro- pulmonaire	MATHEY (J)
Clinique endocrinologique	DECOURT (J)
Clinique génétique médicale	LAMY (M)
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO (P)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA (J)

Clinique des maladies infectieuses	MOILLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J)
Clinique des maladies métaboli- ques	HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang	MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T)
	(Broussais GENNES (L. de)
	(Cochin JUSTIN-BESANÇON (L)
Cliniques médicales	(Hôtel-Dieu BARIETY (M)
	(Lariboisière SOULIE (P)
	(Pitié DREYFUS (G)
	(St-Antoine KOURILSKY (R)
Clinique médicale d'hydrologie thérap. et climatologie	DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT
Clinique médico-sociale du dia- bète sucré et des maladies de la nutrition	DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D)
	(Baudelocque LACOMME (M)
Cliniques	(Port-Royal N...
obstétricales	(Tarnier VARANGOT (J)
Clinique ophtalmologique	RENARD (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBRY (M)
Clinique de pédiatrie sociale	MARIE (J)
Clinique de pneumo-phtisiologie	BERNARD (E)
Clinique psychiatrique infantile	MICHAUX (L)
Clinique de puériculture	LELONG (M)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale	COSTE (F)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M)
Clinique thérap. chirurgicale	SENEQUE (J)
Clinique thérap. médicale	LEMAIRE (A)
Clinique urologique	FEY (B)
Electrophysiologie médicale	DJOURNO (A)
Embryologie	GIROUD (A)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...
Histologie	VERNE (J)
Hygiène des collectivités (ch. à t. pers.)	DEPARIS
Hygiène et clinique de la pre- mière enfance	TURPIN (R)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P)
Médecine du Travail	DESOLLE (H)

MM.

Médecine légale	PIEDELIEVRE (R)
Parasitologie	GALLIARD (H)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R)
Pathologie exotique	LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée	LENEGRE (J)
Pathologie humorale et immunolo- gie expérimentale ch. à t. pers.	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	N...
Pathologie et therap.générales	GARCIN (R)
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J)
Physiologie	BINET (L)
Physiologie (ch. à t. pers.)	BARGETON (D)
Physique médicale	DOGNON (A)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale	PATEL (J)
Thérapeutique	BROUET (G)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

MM.

	(CABROL (C)
Anatomie	(COUINAUD (C)
	(OLIVIER (G)
	(GAUTHIER-VILLARS
	((Melle P) pr. s.ch.
	(BUSSER (F)
Anatomie pathologique	(GOUYGOU (Ch)
	(ORCEL (L)
	(PAILLAS (J)
Anesthésiologie	VOURC'H (G)
	(NEVOT (A) pr.s.ch.
	(BARBIER (P)
Bactériologie	(CHRISTOL (D)
	(TOURNIER (P)
	(DESGREZ (P)pr.s.ch.
Biochimie médicale	(POLONOVSKI (J)m.conf.
	(SCHAPIRA (G)m. conf.
Biologie médicale	BOURLIERE (F) m.conf.
	(DENOIX (P)
Carcinologie	(MATHE (G)
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (B)
Electro-radiologie	LEDOUX-LEBARD (G)
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H)
	(BILSKI-PASQUIER (G)
Hématologie	(DAUSSET (J)
	(COUJARD (R) pr.s.ch.
Histologie	(MAROIS (M)
	(RACADOT (J)

MM.

Hydrologie	CORNET (A)
Hygiène	(BOYER (J) pr.s.ch. (CORRE-HURST (Mme L)
Maladies infectieuses	(BASTIN (R) (DUPONT (V) (DEROBERT (L) pr.s.ch.
Médecine légale	(HADENGUE (A) (FOURNIER (E) (GUENIOT (M)
Médecine du travail	ALBAHARY (C)
Neuro-chirurgie	DAVID (M)
Neurologie	LHERMITTE (F) (GRANJON (A) (HERVET (E) (LE LORIER (G)
Obstétrique	(MORIN (F) (MUSSET (R) (ROBEY (M) (THOYER-ROZAT (J)
Ophtalmologie	(BREGEAT (P) (SARAUX (H) (JUDET (R)
Orthopédie	(RAMADIER (J)
Oto-rhino-laryngologie	DEBAIN (J)
Parasitologie	(BRUMPT (IC) pr.s.ch. (CHABAUD (A) (BARCAT (J) (BINET (J.P.) (CAUCHOIX (J) (CHATELIN (C.L) (DUBOST (Ch) (DUBOST (Cl) (FAUREL (J)
Pathologie chirurgicale	(FLABEAU (F) (GERMAIN (A) (LAURENCE (G) agr.pers. (LORTAT-JACOB (J.L) (LOYGUE (J) (MERCADIER (PERROTIN (J) (ROBERT (H) (THOMERET (G)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J) (CROSNIER (J)
Pathologie expérimentale	(HARTMANN (L) (LOEP ER (J) (MAURICE (J)

MM.

Pathologie expérimentale.....	(PLAS (F) (RICHET (G) (AUSSANNAIRE (M) (BOUR (H) (BOUVIER (J) (BOUVRAIN (Y) (BRICAIRE (H) (BRISSAUD (H) (BROCARD (H) (BUGE (A) (CASTAIGNE (P)m.conf. (CATINAT (J) (CONTAMIN (F) (COURY (C) (FREZAL (J) (HOUSSET (E) (LAROCHE (Cl) (LESOBRE (R) (MACREZ (C) (NICK (J) (PEQUIGNOT (H)m.conf. (ROYER (P) (WOLFROMM (R) (JOSEPH (R) (MANDE (R) (MOZZICONACCI (P) (POLONOVSKI (C) (ROSSIER (A) (LEVY (Melle J)pr.s.ch.
Pathologie médicale.....	(BOISSIER (J) (LECHAT (P) (PARROT (J) pr.s.ch. (DEJOURS (P) (GOUGEROT (L) m.conf. (KELLERSHON (KREIS (B) (PICHOT (P) (DUCHE (D) (DELBARRE (F) (CERNEA (P) (CHAPUT (Mme A)m.c.agr. (GRELLET (M) (CHASSAGNE (P) (LAMOTTE (M) (QUENU (L)
Pédiatrie-Puériculture.....	
Pharmacologie.....	
Physiologie.....	
Physique médicale.....	
Pneumo-ptisiologie.....	
Psychiatrie.....	
Psychiatrie infantile.....	
Rhumatologie.....	
Stomatologie.....	
Thérapeutique.....	
Urologie.....	

III.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

MM.

MM.

	(ABOULKER (P)	Clinique neuro-	
	(AMELINE (A)	rhumatol.....	SEZE (S. de)
	(HUGUIER (J)		(GRASSET (J)
Clinique	(LEGER (L)		(LEPAGE (F)
chirurg.	(OLIVIER (C)	Clinique obsté-	(MAYER (M)
	(PADOVANI (P)	tricale.....	(MERGER (R)
	(POILLEUX (F)		(RAVINA (J)
	(ROUX (M)	Clinique oph-	(DESVIGNES (P)
	(VERNE (J.M.)	talmologique	(OFFRET (G)
	(HAGUENEAU (J)	Clinique oto-	
	(pr.s.ch.	rhino-laryng.....	MADURO (R)
Clinique	(BOUDIN (G)	Clinique pédia-	
médicale	(CONTE (M)	trique et pué-	
	(DOMART (A)	riculture.....	LAPLANE (R)
	(MILLIEZ (P)	Clinique psy-	
	(PERRAULT (M)	chiatrique.....	BARUK (H)
	(RAMBERT (P)	Clinique uro-	
	(THIEFFRY (S)	logique.....	KUSS (R)
	(TURIAF (J)		

IV.- PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie.....	MM. HAUDUROY (P)pr.s.ch.
Biochimie médicale.....	ETTORI (J)pr.à t.pers.
Pathologie chirurgicale.....	RUDLER (J) pr.s.ch.

Secrétaire général de la Faculté.....	M. LENA (J)
Secrétaires.....	Mme BEURLAND (H), Melle CHAINTREUIL (G)
	Melle HURE (A)
Conservateur, chargé de la direction de la Bibliothèque.....	M. le Dr. HAHN (A)
Conservateurs	Melles DUMAITRE (P), GOICHON (A-M)
Bibliothécaires	Mme CONTET (J), Melles LAURENT (H), LE NOIR (G), QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A ma Mère,

A mon Père,

A mes Grands-Mères,

A la mémoire de mes Grands-Pères,

A ma Femme,

A mes fils.

A toute ma Famille,

A tous mes Amis.

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur L. de GENNES

Professeur de Clinique Médicale à la .
Faculté de Médecine de Paris,
Médecin de l'Hôpital Broussais,
Commandeur de la Légion d'Honneur,

Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.

En hommage de respectueuse
reconnaissance.



PREMIER BILAN THERAPEUTIQUE
DE LA DEXAMETHASONE
NOUVEAU DERIVE CORTISONIQUE



- I -

INTRODUCTION.

-:-

La Dexaméthasone, ou Hexadecadrol, est le dernier-né des dérivés de la cortisone, et plus particulièrement de l'hydrocortisone. Le produit a été synthétisé en 1957 par ARTH et SARETT par l'adjonction au noyau de la cortisone d'un groupement méthyl en position 16 alpha ; à partir de ce corps nouveau, on put obtenir une série de produits possédant une activité anti-inflammatoire très puissante, puisqu'une dose plus faible que celle utilisée avec les autres dérivés cortisoniques assure des effets supérieurs. Mais il ne suffit pas, pour qu'une substance soit appréciée en thérapeutique, que son activité soit plus élevée que celle des corps similaires : il faut encore, sinon surtout, que sa toxicité soit plus faible. Or il semble bien que ce soit le cas avec la 16-alpha-méthyl-9-alpha-fluoro-Delta-hydrocortisone, dite Hexadecadrol ou encore Dexaméthasone. Cette nouvelle préparation hormonale, corticosurrénale, a paru ne pas entraîner de rétention hydro-électrolytique importante ni de modification notable de la glycémie. On pouvait donc espérer d'une part qu'une action thérapeutique plus intense, à posologie plus faible, que les autres dérivés corticosoniques pouvait être obtenue avec le nouveau dérivé, tandis que l'absence ou la bénignité des effets secondaires pouvait autoriser les traitements de

longue haleine qui sont habituels en corticothérapie, qu'il s'agisse d'affections rhumatismales, de néphrose lipoïdique, d'allergie et d'asthme, ou de leucémie, enfin de syndromes endocriniens.

Les premiers résultats obtenus semblent ne pas avoir déçu les expérimentateurs et les cliniciens. Aussi nous a-t-il semblé que le moment était venu de faire un premier bilan thérapeutique des essais entrepris dans les différentes indications des dérivés cortisoniques.

S'il est sans doute trop tôt, par le petit nombre relatif des cas traités, par la brièveté du recul d'observation, de tirer des conclusions définitives, tout au moins l'examen de ces premiers résultats nous permettra-t-il de décider si les essais méritent d'être poursuivis et étendus.

D'emblée, il semble qu'on puisse répondre par l'affirmative. Nous ne parlerons évidemment pas d'"Historique" pour suivre les travaux publiés sur une question qui ne remonte encore qu'à deux années. Mais nous voudrions citer quelques noms et quelques faits qui, en 1958 et 1959, ont permis de constituer un véritable dossier documentaire concernant la position chimique du nouveau dérivé au sein des autres préparations hormonales corticoïdes, ses propriétés pharmacologiques, effets métaboliques, effets hormonaux, toxicité ; enfin, ses indications en clinique humaine et ses résultats thérapeutiques.

En 1958, nous trouvons deux groupes de publications : les unes sont américaines, les autres, italiennes.

Les Américaines : BURNIM et ses collaborateurs ont dès 1958 utilisé la Dexaméthasone dans le traitement de l'arthrite rhumatismale, et ont précisé chez les malades traités non seulement les premiers effets cliniques, mais aussi les influences corticosurrénales, métaboliques et hormonales.

BOLAND a étudié les propriétés anti-rhumatismales de la série des stéroïdes dérivés de la 16 alpha-méthylcorticostéroïde. SPIES toujours en 1958 a fait paraître une courte note sur l'efficacité thérapeutique du "Decadron".

Les Italiennes : ROBECCHI a publié toujours en 1958 les résultats thérapeutiques qu'il a obtenus avec la Dexaméthasone dans le traitement des arthrites rhumatismales. SCALABRINO a fait état de recherches expérimentales et d'observations cliniques et VILLA et BALLABIO, des effets métaboliques et thérapeutiques du nouveau stéroïde.

L'année 1959 a été marquée par la publication d'une importante étude thérapeutique comparative de NEUSTADT sur les effets des dérivés cortisoniques y compris la Dexaméthasone, dans le traitement de l'arthrite rhumatismale. En Grande-Bretagne, SLATER expose les effets cliniques et métaboliques du nouveau dérivé et en Italie, CAGLI montre quels sont les effets métaboliques et les résultats cliniques obtenus avec la Dexaméthasone dans le traitement de l'asthme bronchique, tandis que GALLI et MANNETTI publient leurs premières observations sur les indications rhumatologiques de la Dexaméthasone.

Mais ce sont surtout les travaux français qui ont marqué l'année 1959 :

Etudiant les nouveaux corticoïdes, DUCHAINE compare les effets thérapeutiques de ceux-ci, y compris la Dexaméthasone, dans 145 cas d'asthme bronchique.

SCHECHER fait une revue d'ensemble sur trois nouveaux stéroïdes de synthèse, le Triamcinolone, le Médrol et l'Hexadécadrol ou Dexaméthasone. VILLIAUMEY consacre à l'Hexadécadrol, nouveau dérivé de la cortisone, une étude détaillée. RUBENS DUVAL étudie surtout l'efficacité thérapeutique et la tolérance clinique de l'Hexadécadrol en rhumatologie. TURON et GIACARDY étudient les effets cliniques et biologiques de l'acétate de Dexaméthasone. LICHTWITZ et collaborateurs, enfin comparent chez cent malades les effets respectifs de la Dexaméthasone et des autres corticoïdes, prednisone et 6-méthylprednisoline. LICHTWITZ encore aborde un important chapitre, qui est celui des intolérances, incidents et accidents du traitement par la Dexaméthasone.

On voit qu'en deux années, le nouveau stéroïde a suscité un très vif intérêt, ce qui s'explique à la fois par la valeur de ce type d'hormonothérapie, et par l'amélioration de sa tolérance grâce à des modifications de structure chimique du dérivé récemment proposé.

- II -

ETUDE CHIMIQUE.

-:-

La formule du nouveau dérivé correspond à la

16-alpha-méthyl-9-alpha-fluoro-Delta-hydrocortisone.

Depuis 1949 et la découverte de la cortisone et de ses propriétés anti-inflammatoires et métaboliques, on savait que les hormones corticosurrénales possédaient des propriétés thérapeutiques irremplaçables. Mais leur administration entraînait un hypercorticisme qui appartient fondamentalement à leur mode d'action, mais qui en contrarie les cures prolongées.

On comprend alors que les chimistes aient poursuivi leurs recherches, et qu'à partir de la cortisone, ils aient synthétisé de nouveaux dérivés, dans l'espoir de conserver et même de renforcer les propriétés thérapeutiques tout en atténuant les effets secondaires. Activité de plus en plus forte, tolérance de plus en plus satisfaisante, tel fut leur programme, qui, il faut le dire, fut suivi par des étapes successives.

L'activité de la cortisone et de l'hydrocortisone a pu être augmentée en 1953 par FRIED & SABO par la fixation d'un atome halogéné sur le carbone en position 9 de leur

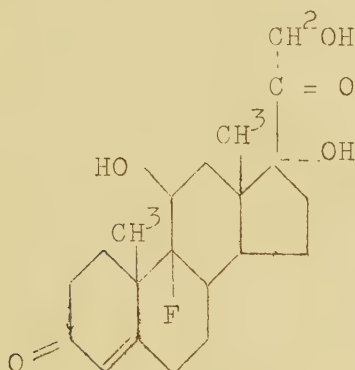
noyau. Ainsi fut synthétisée la 9-alpha-fluorohydrocortisone, dont Monsieur le Professeur de GENNES et son Ecole contribuèrent si grandement à la connaissance en France. Le nouveau produit possédait un pouvoir anti-inflammatoire dix fois plus puissant que celui de l'hydrocortisone ; mais il exerçait des effets de rétention sodique et de fuite potassique qui en limitaient l'utilisation clinique.

HERZOG et NOBILE constatèrent alors que l'introduction d'une double liaison entre le premier et le deuxième atome de carbone intensifie le pouvoir anti-inflammatoire de la cortisone et de l'hydrocortisone, mais surtout augmente la tolérance de ces produits en diminuant la rétention hydro-électrolytique. On aboutit ainsi à la Delta-cortisone, et à la Delta-hydrocortisone, également étudiées en France par de GENNES. Mais l'emploi de ces nouveaux stéroïdes était limité par le risque d'accidents intéressant la régulation glycémique, la muqueuse gastrique, parfois ulcérée, la déperdition calcique osseuse, l'inhibition cortico-surrénale. Les progrès réalisés étaient substantiels, mais la perfection restait à atteindre.

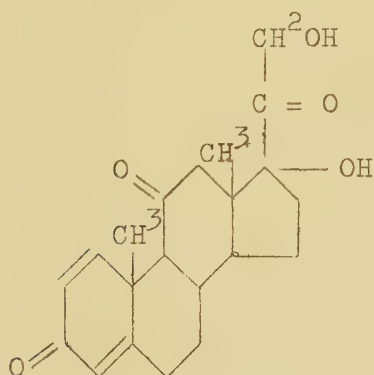
C'est alors que ARTH & SARETT ont synthétisé une nouvelle série de dérivés cortisoniques à propriétés anti-inflammatoires très puissantes, sans effets de rétention hydro-électrolytique ni perturbations glycémiques trop accusées.

On est donc parti de la cortisone et de l'hydrocortisone, par l'addition d'un atome halogéné sur le 9ème carbone du noyau stéroïdique en position alpha : on obtint ainsi la

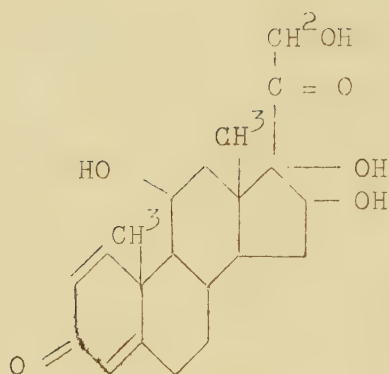
9- α -fluorohydrocortisone, ou fludrocortisone :



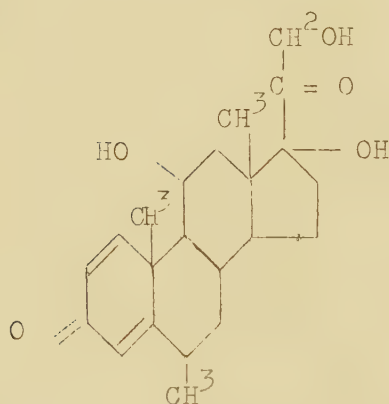
L'introduction d'une double liaison entre le premier et le deuxième atome de carbone du noyau stéroïdique donna la Delta-cortisone et la Delta-hydrocortisone :



L'adjonction d'un radical hydroxyle sur le 16ème carbone du noyau stéroïdique éliminait chez les dérivés halogénés du type 9- α -fluoré l'activité sur l'eau et les électrolytes. La Triamcinolone correspond à la formule : (9- α -fluoro-16-hydroxy-Delta-hydrocortisone)

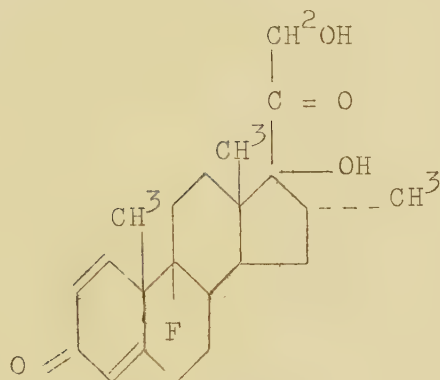


Le Médrol, ou 6- α -méthyl-Delta-hydrocortisone, dérivé non fluoré, a la formule :



Et nous arrivons ainsi à l'Hexadécadrol ou Dexanéthasone, sujet de notre travail, et qui est la 9- α -fluoro-16- α -méthyl-Delta-hydrocortisone, le plus récent parmi les nouveaux stéroïdes de synthèse, et dont

la formule développée est :

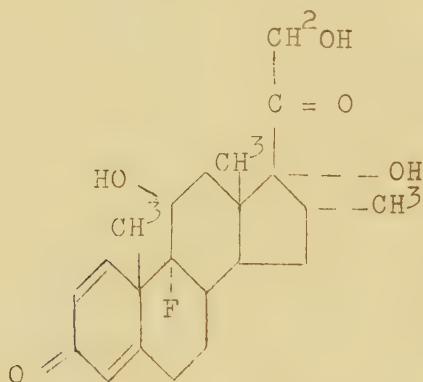


- III -

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

-:-

L'Hexadécadrol, ou chez les Anglo-Saxons Dexaméthasone, Decadron, Deronil, Gamma-corten, est donc la 9-alpha-fluoro-16-alpha-méthylprednisolone,



produit synthétique analogue à l'hydrocortisone, avec les mêmes actions et les mêmes indications qu'elle. C'est le corticoïde actuellement disponible qui possède les plus fortes propriétés anti-inflammatoires, puisque les données expérimentales et cliniques montrent qu'une dose de 0,75 mg de Dexaméthasone provoque une réponse anti-inflammatoire analogue à celle d'environ 4 mg de Triamcinolone ou méthylprednisolone, à celle de

5 mg de prednisone ou prednisolone, de 20 mg d'hydrocortisone et de 25 mg de cortisone. Le nouveau produit possède donc une activité très accrue vis-à-vis des stéroïdes de la même série, aux mêmes propriétés pharmacologiques. Il reste à en établir les avantages le premier étant évidemment que des résultats identiques sont obtenus avec des doses bien inférieures. D'emblée, l'Hexadécadrol a semblé dépourvu, comme les dérivés stéroïdes récents, des effets de rétention sodique et de fuite potassique que présentaient les premiers gluco-corticoïdes, cortisone et hydrocortisone. Lorsque le nouveau produit est donné à des malades jusque là traités par la cortisone ou l'hydrocortisone, on voit fondre les oedèmes et apparaître une diurèse importante. On comprend alors tout l'intérêt de l'Hexadécadrol lorsqu'il s'agit de traitements au long cours dans lesquels la rétention hydro-électrolytique pose de graves problèmes. Mais en même temps, l'Hexadécadrol étant dépourvu d'activité minéralo-corticoïde, se montrera inférieur à la cortisone, à l'hydrocortisone et à la flu-drocortisone dans le traitement substitutif des insuffisances corticosurrénales, maladie d'Addison en particulier. C'est donc essentiellement pour ses propriétés anti-inflammatoires et anti-allergiques que le produit sera utilisé en thérapeutique : arthrite rhumatismale, maladies du collagène, états allergiques, états inflammatoires en particulier en ophtalmologie, certaines leucémies et certains lymphomes, inflammations des tissus nous, anémies hémolytiques, et états pathologiques classiquement considérés comme relevant du traitement gluco-corticoïde général. On verra certains malades réfractaires ou intolérants aux autres stéroïdes répondre favorablement à l'Hexadécadrol. De même qu'avec les autres produits hormonaux du mê-

me groupe, on peut s'attendre à ce qu'un traitement prolongé par l'Hexadécadrol aboutisse à la suppression de la fonction corticosurrénalienne, ce qui peut être avantageux chez les malades présentant le syndrome adrénogénital.

L'étude pharmacologique de l'Hexadécadrol doit surtout insister sur :

- les effets hormonaux
- les effets métaboliques
- la toxicité
- la posologie.

Effets hormonaux: Chez le Rat, l'Hexadécadrol provoque l'atrophie surrénalienne avec des doses 700 fois plus faibles que celles de l'hydrocortisone, une involution thymique avec une dose 400 fois moindre, une inhibition du granulome inflammatoire avec une dose 190 fois moindre, à dose égale enfin la glycogénopexie est 17 fois plus forte. Chez le Rat surrénalectomisé, l'hexadécadrol ne produit aucune rétention sodée, aucune fuite potassique. Quant à l'inhibition de la sécrétion de corticotrophine, elle s'est montrée de 30 fois supérieure à celle déterminée par la Delta-cortisone et la sécrétion d'Aldostérone n'est pas supprimée. Ce dernier point a été en particulier précisé par BUNIM et ses collaborateurs : le produit respecte la sécrétion d'Aldostérone, mais supprime, chez l'Homme comme chez l'animal la sécrétion d'ACTH. Ce phénomène est mis en évidence par l'ingestion de 1 mg d'Hexadécadrol à 24 heures, et le dosage à 8 heures du matin du taux d'hydrocortisone circulant. Taux qui à ce moment est tombé à zéro.

Dans ses recherches cliniques, TURON a établi la numération des éosinophiles par un do-

sage quotidien : il a ainsi établi que sous l'effet de l'Hexadécadrol, le taux des éosinophiles s'abaissait régulièrement, pour atteindre son chiffre minimum vers le huitième jour du traitement ; puis il se produit une remontée progressive vers le dixième jour. Le test de Thorn confirme ce comportement en se montrant habituellement diminué de l'ordre de 6 p.cent ; ou encore réduit à zéro. TURON signale cependant, parmi les résultats de chute du taux des éosinophiles, une augmentation paradoxale à +42 p.cent, mais ce résultat a été observé dans une leucémie myéloïde qui peut être responsable par elle-même de cette réponse atypique. La vitesse de sédimentation globulaire s'abaisse au cours du traitement, rendant compte de l'effet anti-inflammatoire. Enfin l'étude comparative des taux des 17-cétostéroïdes et des 17-hydrocorticostéroïdes sous l'action de l'Hexadécadrol mérite réflexion : en effet, les 17 cétostéroïdes s'abaissent constamment au cours du traitement, dans une proportion variable, allant, dans les déterminations de TURON, de 14 p.cent à 85 p.cent ; un seul cas a montré des résultats inchangés. Par contre, les 17 hydrocorticostéroïdes ne se sont abaissés que dans 5 cas avec des chutes de 72 p.cent à 100 p.cent, et ils se sont élevés dans 3 cas dans des proportions de 42 p.cent à 69 p.cent. Par rapport aux 17 cétostéroïdes, cette variation a été soit inverse, soit associée à une absence de modification des 17 cétostéroïdes. A noter que les variations des taux d'excrétion des corticoïdes et stéroïdes urinaires n'ont pas paru parallèles aux doses d'Hexadécadrol administrées. Il est évident que le produit entraîne un "mutisme surrénal" comme le prouve l'expérience suivante :

- après un traitement de dix jours de Dexaméthasone à raison de 3 mg par jour, le taux des 17-cétostéroïdes, initialement à 7 mg est tombé à 2,50 mg, soit une chute de -21 p.cent ; le taux des 17-hydroxycorticoïdes a passé de 5,50 mg à 0,70 mg ; soit une chute de -72 p.cent. On fit alors une injection de 25 ng d'ACTH : 24 heures plus tard, aucune élévation ne fut observée, les taux des 17 cétostéroïdes restant à 2,60 mg et des 17-hydroxycorticoïdes à 0,90 ng.

Il y a donc épuisement précoce du pouvoir réactionnel de la corticosurrénale sous l'action de l'ACTH hypophysaire ; d'où la déduction pratique de la nécessité, tous les dix jours au moins, de remplacer l'Hexadécadrol par une dose d'ACTH.

o

Effets métaboliques - Les dosages biologiques effectués chez les malades avant et au cours puis après l'administration d'Hexadécadrol ont fourni des renseignements intéressants, en particulier par leurs caractères souvent négatifs :

- l'ionogramme du sang, l'urée, la cholestérolémie, la calcémie, la glycémie, ne sont pas sensiblement modifiés par le traitement par Hexadécadrol. Il est en particulier intéressant de constater l'absence d'effet diabétogène, même dans le traitement d'un diabétique. TURON a même traité un diabétique par le régime restrictif comprenant 160 g d'hydrates de carbone, sans insuline mais avec 4 mg de Dexaméthasone par jour pendant quinze jours : il a alors constaté la disparition de la glycosurie, et une stabilisation de la glycémie entre 1 g et 1,20 g. ALBEAUX-FERNET

et LICHTWITZ ont, eux aussi, souligné l'absence d'effet hyperglycémiant de la Dexaméthasone, qui peut donc sans inconvénients être administrée aux diabétiques.

Quant à l'ionogramme urinaire, il montre, par comparaison entre les taux initiaux et ceux obtenus en fin de traitement, une baisse très nette du chlore, du sodium et du potassium, mais cette baisse est vraisemblablement en rapport avec la restriction chloruro-sodique à laquelle les malades traités ont été soumis et aussi avec le défaut d'apport potassique observé pour que les conditions expérimentales du dosage soient concluantes. TURON a obtenu une baisse du chlore urinaire allant de 45 p.cent à 85 p.cent, une baisse du sodium urinaire de 56 p.cent à 95 p.cent et une baisse de la kaliurie de 10 p.cent à 75 p.cent.

Les résultats obtenus par SLATER et collaborateurs montrent également que les effets métaboliques de la dexaméthasone sur les hydrates de carbone sont moins prononcés qu'avec la cortisone et l'hydrocortisone. Ces auteurs ont dosé sur des prélèvements de sang à jeun, faits deux fois par semaine, les électrolytes, le glucose, l'urée, les protéines plasmatiques, le calcium et le cholestérol ; ils ont également fait porter leurs dosages sur l'urine et les feces pour le sodium, le potassium, l'azote et le calcium, enfin ils ont déterminé la protéinurie et la créatinurie chez les malades traités par le nouveau stéroïde cortisonique. Après une période de contrôles, le malade a reçu 1 mg de Dexaméthasone toutes les six heures. On a ainsi pu conclure que le produit n'entraînait pas de rétention sodique, mais que

chez certains sujets il augmentait sensiblement le catabolisme cellulaire, avec bilan potassique et azoté négatif. L'action de la Dexaméthasone sur le métabolisme calcique paraît différente de celle de la cortisone et de la prednisone, et la conclusion de SLATER est que le nouveau stéroïde semble contre indiqué chez les malades hypercalcémiques. Quant à l'effet d'inhibition corticosurrénale et les propriétés diabétogènes, elles ont paru à SLATER superposables à celles de la cortisone et des autres stéroïdes usuels. Et sa conclusion est actuellement qu'on ne saurait affirmer que le Dexaméthasone soit dépourvu de tout effet secondaire.

Ce qui nous amène à envisager la toxicité du produit.

o

Effets toxiques. Effets toxiques, mais surtout effets secondaires, ce qui est différent.

Pour KAUTZ (décembre 1959) les premiers résultats obtenus semblent indiquer que les effets secondaires et toxiques de la Dexaméthasone sont qualitativement superposables à ceux des autres gluco-corticoïdes. Certes, nous venons d'établir que le nouveau produit a moins de tendance que ses prédécesseurs à provoquer une rétention hydro-sodique et une fuite potassique, à perturber le métabolisme glucidique. Cependant les premiers essais expérimentaux semblent prouver qu'avec la préparation nouvelle, on peut également observer des ulcères gastriques, une baisse de la résistance à l'infection, une décalcification du squelette avec pour résultat l'ostéoporose, l'insomnie, les troubles psychiques,

les signes de la série hypercorticisme, faciès lunaire et adiposité, hirsutisme, acné, stries abdominales, pétéchies et purpura, aménorrhée, peuvent être redoutés comme dans les autres formes de corticothérapie. Mais étant donné la réduction des doses, il est vrai, compensée par la grande efficacité de celles-ci, l'expérience clinique montrera sans doute que ces effets secondaires sont moins fréquents et moins importants. La dexaméthasone augmente l'appétit et par conséquent risque d'entraîner une augmentation pondérale. Parmi tous les stéroïdes de la série, seule la Triamcinolone diminue l'appétit et provoque secondairement l'amaigrissement du sujet traité.

Il ne semble cependant pas que l'euphorie et l'aggravation de l'état diabétique soient des accidents possibles de l'Hexadécadrol. Des contre-indications relatives au nouveau produit semblent être la tuberculose évolutive, latente ou dont la guérison n'est pas certaine, les diverses infections aiguës ou chroniques l'ulcère gastro-duodénal, l'ostéoporose, des anastomoses intestinales récentes, des diverticulites, thrombophlébites, les tendances psychogènes enfin. On cite comme contre-indication absolue l'herpès oculaire à moins que l'état soit assez grave pour justifier un risque thérapeutique. Le produit sera administré avec précaution chez la femme enceinte, en particulier pendant les trois premiers mois de la grossesse, afin d'éviter un hyposurréalisme post-natal chez l'enfant.

Sur 40 malades traités, TURON a enregistré les effets secondaires indésirables suivants :

- deux fois, une éruption pétéchiale ;
- une fois un eczéma généralisé, qui chaque

- fois obligèrent à renoncer à l'hormonothérapie ;
- une fois, une éruption généralisée du type érythrodermie ;
 - deux fois des gastralgies banales ;
 - une fois la révélation d'un ulcère pylorique par une hématurie ;
 - une fois enfin, l'accentuation d'une psychose dépressive existant antérieurement, alors que le rhumatisme chronique causal était très amélioré par le traitement.

LICHTWITZ, HIOCO et GRESLE ont résumé comme suit les faits d'intolérance, les incidents et accidents du traitement par Dexaméthasone :

- effets parallèles aussi bien tissulaires, que métaboliques et glandulaires, associés à l'activité anti-inflammatoire.
- Les effets tissulaires sont responsables des modifications de la morphologie, du comportement nerveux, de l'état viscéral. Chez leurs malades traités, ils ont constaté que le faciès lunaire apparaissait rarement, de même que l'augmentation pondérale, l'acné, l'hirsutisme : en somme, le syndrome d'hypercorticisme est moins fréquent qu'avec les autres dérivés de la cortisone ; par contre, fréquente est la triade nerveuse : euphorie, irritabilité, insomnie. Mais les li-phothymies avec obnubilation, les troubles psychiques vrais, n'apparaissent qu'exceptionnellement. De même l'asthénie est plus rare qu'avec les autres corticoïdes.

Il faut en particulier souligner l'absence de manifestations sensitivo-sensorielles telles qu'on en observe dans le traitement par la 6-méthyl-prednisolone et la Triamcinolone. Du point de vue viscéral, les complications

ont l'air exceptionnelles : jusqu'ici, aucun retentissement cardiaque n'a été signalé. Au niveau du tractus digestif, les manifestations secondaires semblent rares, les quelques cas décrits concernant des hémorragies.

LICHTWITZ admet que les effets métaboliques de l'hexadécadrol sont voisins de ceux de la prednisone, et que ses puissants effets glandulaires anti-ACTH ne semblent pas entraîner de manifestations cliniques en rapport avec une insuffisance surrénale - opinion qui ne semble pas partagée par tous les auteurs, nous l'avons vu.

LICHTWITZ conclut que : "le médecin n'est plus condamné au dilemme hydrocortisone-prednisone ; les nouveaux corticoïdes dominés par la Dexaméthasone, apportent dans de nombreux cas qui paraissaient cortico-résistants la possibilité de donner au malade un plus grand confort à moins de frais".

o

Posologie. La Dexaméthasone s'administre par voie buccale, à des doses quotidiennes moyennes allant de 6 à 10 mg. Mais surtout la posologie doit être adaptée à chaque cas particulier, selon la sévérité de l'affection à traiter, selon la sensibilité du malade, selon ses possibilités de réponse thérapeutique et toxique. La dose de Dexaméthasone est en général le cinquième de celle de Triamcinolone ou de méthylprednisolone, et d'environ le sixième de la dose de prednisone ou de prednisolone. Dans les affections chroniques, nécessitant des traitements au long cours on utilisera la plus petite dose se montrant capable d'assurer une amélioration notable, mais non la disparition,

des symptômes presents. On évitera ainsi les effets secondaires provoqués par des doses élevées données pendant de longues périodes de temps. Naturellement s'il s'agit de cas très graves, avec menaces vitales, on n'hésitera pas à s'exposer aux effets secondaires s'ils sont le prix d'une action thérapeutique efficace, salvatrice. La dose quotidienne nécessaire est généralement donnée en trois ou quatre prises fractionnées ; cependant, en dehors des cas aigus, deux prises quotidiennes sont généralement adoptées, aussi bien pour le traitement d'attaque que pour la cure d'entretien qui lui fait suite.

Dans l'arthrite rhumatismale, par exemple, la dose d'attaque sera de 1,5 à 3 mg par jour, puis elle sera progressivement diminuée jusqu'à atteindre la dose minima encore susceptible d'assurer la suppression des symptômes : cette dose peut être très faible, de l'ordre de 0,75 mg par jour. Inversement, on peut debuter avec des doses quotidiennes faibles de 0,75 mg ou 1 mg par jour, pour les élever ensuite progressivement jusqu'à la dose d'action optima, pour un traitement d'entretien au long cours. Dans les affections aiguës locales, oculaires, cutanées, la dose quotidienne est de 2 ou 3 mg ; dans les affections chroniques, dont le pronostic peut être fatal, lupus érythémateux, pemphigus, sarcoïdose, la dose initiale quotidienne est généralement de 2 à 4,5 mg. Dans le R.A.A., les poussées de lupus érythémateux disséminé, les réactions allergiques graves, la dose initiale peut s'élever à 7,5 mg et même 10 mg ou davantage par jour. Cependant dans les états graves, avec menace pour la vie, il vaut mieux recourir aux gluco-corticoïdes injectables par voie veineuse. Enfin des doses massives de 10 à 15 mg par jour ont

pu être administrée dans des leucémies aiguës, des néphroses lipoïdiques, des pemphigus aigus. Dans le traitement des syndromes adreno-genitaux, par contre, la dose quotidienne est de l'ordre de 0,5 à 1,5 mg.

Le produit est préparé en comprimés doses à 0,5 mg et à 0,75 mg.

NEUSTADT a donné, d'après ses premières observations cliniques, des indications posologiques analogues. Chez 40 malades atteints d'arthrite rhumatismale et traités pendant six mois au plus, cet auteur constate que les doses nécessaires pour réduire les manifestations cliniques sont comparables à celles des anciens stéroïdes : en moyenne 1,4mg par jour, la dose d'entretien étant de 0,75 mg à 2,75 mg. Cet auteur déplore la préparation en tablettes de 0,5 et de 0,75 mg, et pense qu'avec des comprimés de 0,25 mg on pourrait mieux nuancer la posologie, bien des malades se seraient trouvés équilibrés avec des doses bien inférieures à celles dictées par la présentation du produit.

- IV -

INDICATIONS ET RESULTATS

--

Avec l'Hexadécadrol, nous retrouvons les indications de la cortisone et de ses principaux dérivés. Il sera donc surtout intéressant d'en préciser les résultats thérapeutiques comparés.

En rhumatologie : nous retrouvons l'arthrite rhumatismale, la poly-arthrite évolutive chronique. Le nouveau produit possédant un pouvoir anti-inflammatoire très élevé, on comprend que ces affections articulaires soient pour lui des indications de choix. Les douleurs diminuent, disparaissent même à dose suffisante en quelques semaines, la vitesse de sédimentation tombe de façon spectaculaire, cela avec des doses beaucoup plus faibles que celles de la Delta-cortisone, dont le pouvoir anti-inflammatoire est six fois plus faible. On peut rapidement abaisser les doses pour le traitement d'entretien, et éviter ainsi l'augmentation pondérale, les oedèmes, l'hypertension artérielle.

VILLA a traité 15 malades dont 10 atteints de polyarthrite évolutive avec des doses variant entre 0,5 mg et 6 mg par jour. Chez deux de ces malades, une insuffisance cardiaque associée à des oedèmes ne fut pas aggravée par le traitement ; chez un autre, en même temps diabétique, la glycosurie fut

abaissée. BOLAND a traité 53 sujets atteints d'affections rhumatismales pendant trois à cinq mois, dont 11 n'avaient encore jamais reçu de stéroïdes. Il a obtenu une amélioration importante dans 80 p.cent des cas. Chez les autres malades, ayant plus ou moins bien bénéficié d'un premier traitement par la Delta-cortisone, le passage à l'Hexadécadrol a chaque fois été marqué d'une nette amélioration des résultats cliniques : amélioration franche dans 10 cas, transitoire dans 17 cas.

LICHTWITZ s'est trouvé satisfait du traitement de la polyarthrite chronique évolutive par la Dexaméthasone à des doses très variables, 1 à 3 mg. en moyenne, rarement plus ou moins. L'indice d'activité par rapport aux autres stéroïdes se situe entre 5 et 7.

Dans les essais cliniques de TURON et GIACARDY, la Dexaméthasone, à la dose quotidienne d'attaque de 4 mg, fait régresser en quatre jours la tuméfaction articulaire et l'impotence fonctionnelle. La vitesse de SG a reflété l'action anti-inflammatoire du produit, en passant au 10ème jour du traitement de 60 à 22 pour la première heure, de 100 à 53 pour la 24ème heure.

RUBENS-DUVAL a traité dix cas d'affections rhumatismales par l'Hexadécadrol dont l'action thérapeutique lui a semblé cinq fois plus forte que celle de la Delta-cortisone ; mais cet auteur est vigilant pour les accidents possibles en particulier au niveau du système capillaro-veineux.

GALLI et MANETTI ont traité 52 sujets atteints d'affections rhumatismales diverses, 24 polyarthrites évolutives, 15 arthroses ai-

guës, 6 gouttes aiguës et une polyarthrite goutteuse chronique enfin 6 R.A.A. Le traitement a été efficace, en particulier comme relai de la prednisone après que celle-ci eut épuisé ses effets.

ROBECCHIO enfin a traité 22 malades, 7 hommes et 15 femmes entre 26 et 69 ans, atteints d'arthrite rhumatismale, avec des résultats locaux et généraux satisfaisants. Cependant le comportement de la vitesse de sédimentation globulaire n'a pas été forcément parallèle à l'évolution clinique, aussi l'auteur pense-t-il que c'est sur la réponse clinique qu'il faut se baser dans le choix de la posologie. Il insiste sur la supériorité des résultats obtenus avec 1 mg,5 de Dexanéthasone sur ceux de 4 mg,50 de prednisone et de 150 mg de phénylbutazone.

R.A.A.: TURON et GIACARDY ont traité des maladies de Bouillaud par la dose quotidienne de 4 mg de Dexanéthasone, avec au dixième jour une amélioration clinique et biologique très nette : défervescence, disparition des arthralgies, du souffle d'insuffisance mitrale, amélioration de l'ECG avec disparition de l'allongement de l'espace PR, chute du taux des antistreptolysines, ralentissement, enfin de la vitesse de SG.

Mêmes constatations dans les expériences cliniques de SCALABRINO avec l'Hexadécadrol. En quelques jours les frottements péricardiques de la phase aiguë de la maladie de Bouillaud ont disparu, les anomalies valvulaires se sont rapidement atténuées, l'ombre cardiaque s'est réduite sur les clichés, les traces d'ECG se sont améliorées, enfin les signes biologiques ont confirmé l'amélioration clinique, avec réduction de la vitesse de SG en particulier : par conséquent, tous les résultats de la corticothérapie lorsqu'elle

se montre efficace dans le R.A.A. Mais deux avantages sont à souligner avec l'Hexadécadrol : la rapidité d'action, la faiblesse des doses efficaces, moins de 2 mg par jour dans le traitement d'attaque de la série de SCALABRINO.

Dans l'asthme, CAGLI, DE NARDO et RAYMONDI ont donné à leurs huit malades entre 13 et 43 ans une dose d'attaque de 3 à 5 mg en quatre prises égales fractionnées, puis au bout de quelques jours, un traitement d'entretien de 0,5 mg à 2 mg pendant deux mois, avec dans 5 cas une rémission complète des symptômes cependant sévères. On trouve deux grosses améliorations et un état inchangé. Les auteurs soulignent la baisse spectaculaire de l'éosinophilie sanguine, baisse de 65 à 85 p.cent du taux initial avant le traitement. La conclusion est que ce n'est pas tant l'efficacité thérapeutique que la faiblesse des doses actives qui représente avec le Dexaméthasone un réel avantage dans la corticothérapie de l'asthme bronchique.

Affections allergiques : SPIES a traité quelques malades atteints d'urticaire, d'asthme, de coriza spasmodique à la dose de 1 mg toutes les six heures, avec une amélioration notable en quatre jours. Une dermatite sévère d'origine allergique a également répondu à l'Hexadécadrol. LICHTWITZ a traité des allergies respiratoires et cutanées et a obtenu leur contrôle avec des doses moindres que celles des autres corticoïdes, l'indice d'activité de la Dexaméthasone étant ici de l'ordre de 8.

Cinq cas de néphrose lipoïdique ont été traités par l'Hexadécadrol par SLATER, qui a donné 2 à 4 mg par jour de produit. On a obtenu rapidement une importante diurèse avec

fonte des oedèmes et diminution de l'albuminurie, mais en outre le syndrome hématologique, protéinique, s'est amélioré avec baisse de la cholestérolémie.

Leucémies : KAUTZ cite sans détails quelques cas de leucémies aiguës traitées par des doses élevées de Dexaméthasone, 10 à 15 mg par jour. Cette posologie massive a été également appliquée au pemphigus aigu et au syndrome néphrosique.

Cirrhose du foie : les quelques essais de TURON dans le domaine des cirrhoses alcooliques semblent montrer l'inefficacité de l'Hexadécadrol, ou tout au moins, la supériorité thérapeutique de la Delta-cortisone.

Syndrome adrénogénital : la dose quotidienne utilisée a été de 0,5 à 1,5 mg. LICHTWITZ pense que la Dexaméthasone est dix fois plus active que la prednisone dans les insuffisances surrénales primitives et secondaires, et trente fois plus active qu'elle dans les syndromes surréno-génitaux.

TURON et GIACARDY enfin citent les heureux résultats de l'acétate de Dexaméthasone dans un syndrome agranulocytaire particulièrement sévère, mais l'amélioration a été suivie de l'apparition d'une polynucléose transitoire ; l'amélioration d'une hémiparésie du larynx et du voile, séquelle de poliomyélite et enfin la guérison d'une paralysie faciale post-zonateuse.

CONCLUSIONS

-:-

I. Les succès thérapeutiques obtenus depuis dix ans par la cortisone et ses dérivés se trouvent chaque jour améliorés par des modifications de structure chimique des préparations synthétisées dans ce domaine : on a ainsi obtenu à plusieurs reprises un renforcement du pouvoir anti-inflammatoire des corticoïdes avec, parallèlement, une réduction de leurs effets secondaires. Ceux-ci sont en effet particulièrement gênants dans des traitements prolongés tels que les nécessitent précisément les indications de l'hormonothérapie corticosurrénale.

II. C'est pourquoi le dernier dérivé synthétisé, Dexaméthasone ou Hexadécadrol, qui est la 16-alpha-méthyl-9-alpha-fluoro-Delta-hydrocortisone, a suscité un gros intérêt, étant donné son activité thérapeutique beaucoup plus élevée que celle des autres stéroïdes, avec des effets secondaires métaboliques et hormonaux pratiquement nuls.

III. La dose active, administrée par voie buccale, se trouve ainsi extrêmement réduite, qu'il s'agisse de traitement d'attaque

ou de cure d'entretien au long cours.

IV. Les indications de l'Hexadécadrol sont celles de la cortisone et de ses dérivés :

- affections rhumatismales, polyarthrite chronique évolutive, goutte, R.A.A.
- affections allergiques, en particulier asthme bronchique ;
- néphrose lipoïdique ;
- leucémies ;
- dans la cirrhose éthylique du foie, les résultats n'ont pas semblé supérieurs à ceux des autres cortisoniques.

V. De ce premier bilan, ressortent des résultats encourageants qui incitent à poursuivre les premiers essais cliniques réalisés depuis deux ans avec l'Hexadécadrol.

-:-

Vu
Le Président :
signé : L. de GENNES

Vu :
Le Doyen :
signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
signé : Jean SARRAILH

- VI -

BIBLIOGRAPHIE.

- : -

E.W. BOLAND

16-alpha-méthylcorticosteroids. A new series of anti-inflammatory compounds ; clinical appraisal of their antirheumatic potencies.

California Med. LXXXVIII - pages 417-422 1958.

J.J. BUNIM, R.L. BLACK, L. LUTWAK,

R.E. PETERSON, G.D. WHEDON

Studies on Dexamethasone, new synthetic steroid in rheumatoid arthritis. Preliminary Report : adrenal cortical, metabolic and early clinical effects.

Arthritis and Rheumatism I pages 313-331 Août 1958.

V. CAGLI, U. DE NARDO, G. RAYMONDI

Effets métaboliques et résultats cliniques de la Dexamethasone dans le traitement de l'asthme bronchique.

Minerva Med. L. pages 941-945 - 31 Mars 1959.

J. DUCHAINE, R.SPAPEN, M. JACQUES

Les nouveaux corticostéroïdes (méthylprednisolone, triamcenolone, dexaméthasone) dans le traitement de l'asthme bronchique. Comparaison avec la predni-

sone. Etude de 145 cas.
Presse Méd. LXVII pages 1386-1388.
11 Juillet 1959.

T. GALLI, C. MANNETTI

Premières observations sur les possibilités thérapeutiques sur la Dexaméthasone en rhumatologie.

Minerva Med. L. pages 949-953 -

31 Mars 1959.

A. LICHTWITZ, D. HIOCO, C. GRESLE

Intolérances, incidents et accidents de la "Dexaméthasone".

Soc. Endocrinol. 5 Mars 1959.

Etude comparative chez 100 malades des effets de la "Dexaméthasone" et des autres corticoïdes (prednisone et 6-méthyl-prednisolone)

Soc. Endocrinol. 5 Mars 1959

D.H. NEUSTADT

Corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis. Comparative study of effects of prednisone and prednisolone, methyl prednisolone, triamcinolone and dexamethasone.

J.A.M.A. CLXX pages 1253-1260

11 Juillet 1959.

A. ROBECCHI, V. DANE0, S. DI VITTORIO,

G. EINA VOI, G. MARRAZZI

Su un nuovo cortisonico di sintesi il desametusone nella terapia dell'artrite reumatoide

Minerva Med. XLIX pages 4163-4171

10 Novembre 1958.

A. RUBENS-DUVAL, J. VILLIAUMEY, D. LUBETZKI

Etude de l'efficacité thérapeutique et de la tolérance clinique de l'hexadécadrol au cours des affections rhumatismales.

Vie Congrès Intern. Thérap. Strasbourg
Oct. 1959.

R. SCALABRINO

Osservazioni e ricerche sul desametasone

Minerva Med. XLIX pages 4765 - 1958.

A. SCHECHTER .

Trois nouveaux stéroïdes de synthèse
(Triamcinolone, Medrol, Hexadécadrol)

Presse Méd. LXVII - pages 684-685

4 avril 1959.

J.D.H. SLATER et collab.

Metabolic and clinic effects of Dexamethasone

Lancet I page 173 - 1959

T.D. SPIES, R.E. STONE, W. NIEDERMEIER

A note on the therapeutic efficacy of
16-alpha-méthyl-9-alpha-fluoro-prednisolone (Decadron)

South Med.Journ. LI page 1066 - 1958

TURON, GIACARDY

Etude des effets cliniques et biologiques de l'acétate de dexaméthasone

Presse Méd. LXVII - pages 1977-1978

14 Novembre 1959.

L. VILLA, G. BALLABIO, F. SALA

Effeti clinici et metabolici del

16-alpha-méthyl-9-alpha-fluoroprednisolone (desamethasone)

Reumatismo X pages 127-133 1958

J. VILLIAUMEY

L'hexadecadrol, nouveau dérivé de la cortisone

Presse Méd. LXVII - page 1153

6 Juin 1959.

TABLE DES MATIERES

- ; -

	Pages
I. Introduction	15
II. Etude chimique	19
III. Etude pharmacologique	24
IV. Indications et résultats	36
V. Conclusions	41
VI. Bibliographie	43

- : -

SERMENT

--

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes n'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

--

I

I

I

I

I

